

Aus der Hautklinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

Ergebnisse der Behandlung von subfertilen Männern
mit Kallikrein im einfachen Blindversuch

Inauguraldissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Khaled Fouad

aus Talmismar/Ägypten

1977

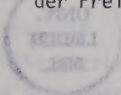
Aus der Hautklinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

Ergebnisse der Behandlung von subfertilen Männern
mit Kallikrein im einfachen Blindversuch

Inauguraldissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Khaled Fouad

aus Talmismar/Ägypten

Referent: Prof. Dr. med. F. Nürnberger
Korreferent: Prof. Dr. med. R. Kaden

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 28. 2. 1977

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1. Einleitung und Aufgabenstellung	3
2. Eigene Untersuchungen	
2.1. Material und Methodik	
2.2. Statistische Auswertung	5
3. Ergebnisse	6
3.1. Spermienzahl (Spermiedichte)	
3.1.1. Spermienzahlen der Gruppe I (40 KE Kallikrein)	
3.1.2. Spermienzahlen der Gruppe II (10 KE Kallikrein)	8
3.1.3. Spermienzahlen der Gruppe III (Placebo)	
3.1.4. Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der Spermienzahl	11
3.2. Quantitative Spermienmotilität	
3.2.1. Quantitative Spermienmotilität der Gruppe I (40 KE Kallikrein)	
3.2.2. Quantitative Spermienmotilität der Gruppe II (10 KE Kallikrein)	
3.2.3. Quantitative Spermienmotilität der Gruppe III (Placebo)	15
3.2.4. Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der quantitativen Spermienmotilität	
3.3. Qualitative Spermienmotilität	
3.3.1. Qualitative Spermienmotilität der Gruppe I (40 KE Kallikrein)	17
3.3.2. Qualitative Spermienmotilität der Gruppe II (10 KE Kallikrein)	
3.3.3. Qualitative Spermienmotilität der Gruppe III (Placebo)	20
3.3.4. Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der qualitativen Spermienmotilität	
3.4. Spermienmorphologie	21
3.5. Initiale Fruktosewerte	
3.6. Eingetretene Schwangerschaften	
4. Diskussion	25
5. Zusammenfassung	28
6. Literaturverzeichnis	30

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Stüttgen berichtete 1972 (24), daß durch Kallikrein die Spermiedichte beeinflußt wird. Er verabreichte 12 Männern täglich 40 KE Depot-Padutin intramuskulär über 14 Tage. Vor dieser Medikation erfolgte Sicherung der Spermienzahl durch zwei Kontrollspermiogramme, weitere Spermiogramme wurden am 8. und 15. Tag der Therapie sowie 8 und 14 Tage danach angefertigt. Stüttgen fand eine Abnahme der Spermienzahl bei Hyper- und Normospermie und eine Zunahme bei Oligozoospermie.

Schill und Hberland (17, 18) beschrieben 1975 bei eigenen klinischen Versuchen, "daß nach parenteraler Applikation von Kallikrein neben einem Anstieg der Spermatozoendichte vor allem die quantitative und qualitative Motilität der Spermatozoen günstig beeinflußt werden kann". Die beiden Autoren beobachteten bei in vitro-Versuchen mit Humansperma einen teilweise beträchtlichen Motilitätsanstieg der Spermatozoen bei Zugabe von Kallikrein bzw. Kininen zum Ejakulat. Humanserum als Kininogenquelle begünstigte die Motilitätssteigerung. Durch das Hinzufügen von Kallikrein-Inhibitoren bzw. Kininasen konnte der Motilitätsanstieg verhindert werden.

Die Versuchsergebnisse von Stüttgen (24) sowie von Schill und Haberland (17, 18) waren der Anlaß dafür, erneut an einer größeren Zahl von subfertilen Männern den Einfluß von Kallikrein auf die Spermiedichte und die Spermienmotilität zu überprüfen. Nach Abschluß unserer Versuche wurde auch von anderen Untersuchern über ähnliche Experimente berichtet (3, 4, 5, 8, 13, 14, 15, 16, 22, 25). In der Diskussion wird auch auf diese Versuche eingegangen.

2. Eigene Untersuchungen

2. 1. Material und Methodik

39 Männer im Alter von 24 bis 40 Jahren, die wegen Kinderwunsch die andrologische Sprechstunde der Hautpoliklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus aufsuchten und bei denen in zwei Vorspermiogrammen eine Oligozoospermie bzw. Asthenospermie bestand, wurden mit ger-

reinigtem Kallikrein bzw. Placebo intramuskulär behandelt. Die Patienten wurden untersucht und insbesondere Varicocelen und Klinefelter-Syndrom ausgeschlossen.

Die Versuchspersonen (Vp) wurden in drei Gruppen eingeteilt und intraglutäal über eine Dauer von 14 Tagen (auch sonntags) mit 40 bzw. 10 KE gereinigtem Kallikrein bzw. mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung als Placebo behandelt. Die Gruppeneinteilung und die Behandlung geht aus der Tabelle I hervor.

Tabelle I: Versuchsanordnung

Gruppe	Vp-Zahl	Behandlung	Dauer
I	15	40 KE Kallikrein tägl. i.m.	14 Tage
II	15	10 KE Kallikrein tägl. i.m.	14 Tage
III (Placebo)	9	2 ml physiol. NaCl-Lösung tägl. i. m.	14 Tage

Das gereinigte Kallikrein zur Injektion wurde uns freundlicherweise von der Firma Bayer Leverkusen für unsere Versuche zur Verfügung gestellt. Vor Therapiebeginn wurden von jedem der 39 Vp 2 komplette Spermiogramme angefertigt (möglichst in Abständen von 14 Tagen), um die Ausgangswerte festzustellen. Um den Therapieerfolg zu kontrollieren, wurden 3 weitere Spermiogramme erstellt, und zwar das erste einen Tag nach Abschluß der Behandlung und dann zwei weitere in Abständen von je 14 Tagen. Auf diese Weise wurde ein Zeitraum von 4 Wochen nach der letzten Injektion kontrolliert. Alle Spermiogramme der Gruppen I und II (Kallikrein-Therapie) wurden von Frau Schultze, einer erfahrenen medizinisch-technischen Assistentin, erstellt. Die Spermiogramme der Gruppe III (Placebo-Therapie) nach Abschluß der Behandlung mußten wegen plötzlicher Erkrankung von Frau Schultze leider in einem anderen andrologischen Labor durchgeführt werden. Dabei konnte von den Vp 32, 34, 35 und 36 direkt nach der Placebo-Therapie jeweils nur ein Spermiogramm angefertigt werden, da die Patienten leider nicht mehr zu den beiden weiteren geplanten Kontroll-spermiogrammen erschienen sind.

Weder die Vp noch die das Spermogramm erstellenden medizinisch-technischen Assistentinnen waren über die Gruppenzugehörigkeit der Vp informiert. Damit waren die Kriterien des einfachen Blindversuches gegeben.

Die Versuchsanordnung, insbesondere die Applikationsart, Dosierung und Dauer der Kallikrein-Therapie war vorher mit Herrn Prof. Dr. G. Stüttgen, dem Inaugurator der Kallikrein-Therapie bei männlicher Subfertilität, abgesprochen worden.

Die Kallikrein-Versuche (Gruppen I und II) wurden von Januar bis März 1973 und die Placebo-Versuche (Gruppe III) von Januar bis März 1974 durchgeführt.

2. 2. Statistische Auswertung:

Die statistische Beratung erfolgte in dankenswerter Weise durch Frau Dipl. Ing. Katharina Schmidt, Institut für Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin (geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Fuchs).

Folgende Parameter der Spermogramme wurden als Kriterien des Erfolges bzw. Mißerfolges der Kallikrein- bzw. Placebo-Therapie ausgewertet:

1. Spermindichte in Millionen/ml,
2. quantitative Motilität nach 2 Stunden,
3. qualitative Motilität nach 2 Stunden,
4. Spermienmorphologie,
5. initialer Fruktosewert,
6. Eintritt einer Schwangerschaft.

Die Beurteilung eines Therapieerfolges in den Spermogrammen erfolgte nach folgenden Kriterien:

- a) positives Ergebnis: Spermienzahl (Motilität) nach der Therapie angestiegen,
- b) negatives Ergebnis: Spermienzahl (Motilität) nach der Therapie abgefallen.

- c) indifferentes Ergebnis: Minimum und Maximum der Spermienzahl (Motilität) entweder vor oder nach der Therapie.

3. Ergebnisse:

In den Tabellen II bis XI sind die Spermienzahlen in Mio/ml sowie die quantitative und qualitative Motilität nach 2 Stunden der Gruppen zweimal vor und dreimal nach der Therapie aufgeführt. In Abhängigkeit von der Spermiedichte des 2. Kontrollwertes vor der Therapie erfolgte eine weitere Gliederung in Untergruppen von 0 - 10 Millionen, 11 - 20 Millionen, 21 - 40 Millionen und mehr als 40 Millionen Spermien/ml (Tabellen II, III, IV). Diese Untergruppierung nach der Spermiedichte wurde auch für die Beurteilung der quantitativen und qualitativen Motilität beibehalten (Tabellen VI, VII, VIII, X, XI). Außerdem sind auf den Tabellen II bis XI die Minima und Maxima von Spermiedichte, quantitativer und qualitativer Motilität sowie die Ergebnisse der Auswertung (positiv, negativ, indifferent) angegeben.

3. 1. Spermienzahl (Spermiedichte)

3. 1. 1. Spermienzahlen der Gruppe I (40 KE Kallikrein) (Tabelle II)

Von den 15 Vp zeigten 5 einen Anstieg der Spermiedichte mit einem Maximum nach und einem Minimum vor der Therapie (Vp 6, 12, 13, 14, 15). Dabei ist auffällig, daß der Anstieg der Spermiedichte vor allem im Bereich der Untergruppe 0 - 10 Millionen/ml zu beobachten war (4 von 5 Vp).

6 Vp hatten ihr Maximum der Spermiedichte vor und ihr Minimum nach der Therapie (Vp. 3, 4, 5, 7, 8, 11). Dabei ist auffällig, daß es sich vor allem um die Untergruppen über 21 Millionen Spermien/ml handelt (4 von 5 Vp). Bei einer Vp lagen Maximum und Minimum vor der Behandlung (Vp 1), bei dreien nach der Therapie (Vp 2, 9, 10). Dabei liegen die Spermienzahlen der Vp 1 und 2 vor und nach der Therapie im Normbereich über 40 Mio/ml.

Insgesamt erhält man bei der Betrachtung der Tabelle II den Eindruck,

Tabelle II:

Gruppe I: Kallikrein 40KE täglich i. m. über 14 Tage
Spermienzahlen in Mio/ml

Sp.-Zahl in Mio	Vp.-Nr.	Spermiogramme					Min.	Max.	Ergebnis
		vor	nach	Behandlung					
		1.	2.	3.	4.	5.			
> 40	1	43,0	130,0	85,0	58,0	59,0	43,0	130,0	=
	2	46,0	75,0	225,0	64,0	40,0	40,0	225,0	=
	3	86,0	61,0	47,0	56,0	62,0	47,0	86,0	-
21-40	4	92,0	33,0	40,0	32,0	30,0	30,0	92,0	-
	5	35,0	29,0	15,8	4,0	4,2	4,0	35,0	-
	6	37,0	26,0	40,0	62,0	37,0	26,0	62,0	+
	7	12,0	26,0	3,8	23,0	3,3	3,3	26,0	-
11-20	8	32,0	11,7	22,0	19,0	8,9	8,9	32,0	-
0-10	9	8,7	10,0	7,0	22,0	6,9	6,9	22,0	=
	10	10,8	9,5	45,0	24,0	3,7	3,7	45,0	=
	11	6,1	9,2	4,8	6,0	6,5	4,8	9,2	-
	12	11,6	8,4	21,0	30,0	14,8	8,4	30,0	+
	13	11,3	8,1	15,2	24,0	15,0	8,1	24,0	+
	14	5,6	3,2	6,8	14,2	4,8	3,2	14,2	+
	15	0,7	2,0	3,2	2,9	4,0	0,7	4,0	+

als ob niedrige Spermienzahlen (unter 10 Mio/ml) durch die Kallikrein-Therapie gering gebessert wurden, während hohe Spermienzahlen unverändert bleiben bzw. sogar abfallen.

3. 1. 2. Spermienzahlen der Gruppe II (10 KE Kallikrein) (Tabelle III)

Nur bei drei Vp war ein Anstieg der Spermiedichte zu beobachten (Vp 17, 20 und 21). Dabei handelt es sich um Patienten, die in dem 2. Kontroll-spermiogramm vor der Therapie als schlechtesten Wert mindestens 10 Mio/ml Spermien aufwiesen.

7 Vp dagegen hatten ihr Maximum vor und ihr Minimum nach der Therapie (Vp 16, 19, 23, 24, 25, 26, 27), wovon 3 Vp in den Kontrollspermiogrammen Werte über 20 Mio/ml hatten (Vp 16, 19, 23). Bei den übrigen 4 Patienten bestand bereits vor der Therapie eine hochgradige Oligozoospermie (Vp 24, 25, 26, 27).

Bei 3 Vp befanden sich Maximum und Minimum vor der Therapie, wobei die Vp 18 und 22 in den Kontrollspermiogrammen Werte über 10 Millionen/ml aufwiesen, während der Patient 13 vor und nach der Therapie fast spermienfrei war. Auch die Azoospermie der Vp 29 und 30 blieb durch die Kallikrein-Therapie unverändert bestehen.

Die Gruppe II hatte schlechtere Ausgangswerte als die Gruppe I. Von den insgesamt 15 Vp gehörten 10 Vp zu der Untergruppe 0 - 10 Millionen/ml.

3. 1. 3. Spermienzahlen der Gruppe III (Placebo) (Tabelle IV)

Bei 6 der 9 Vp ist nach der Placebo-Therapie eine zum Teil beträchtliche Vermehrung der Spermienzahl aufgetreten (Vp 31, 33, 35, 36, 37, 38). Hingewiesen sei vor allem auf die Vp 31 und 38, bei denen 4 Wochen nach Abschluß der Placebo-Therapie Spermienzahlen von 160 bzw. 90 Millionen/ml gezählt wurden.

Bei der Vp 32 lagen Maximum und Minimum vor und bei der Vp 34 nach der Therapie. Bei der Vp 39 bestand vor der Placebo-Therapie bereits eine

Tabelle III:

Gruppe II: Kallikrein 10 KE täglich i.m. über 14 Tage

Spermienzahlen in Mio/ml

Sp.-Zahl in Mio	Vp-Nr.	vor Behandlung		nach Behandlung			Min.	Max.	Er- geb- nis
		1.	2.	Spermiogramme		5.			
> 40	16	26,0	66,0	18,3	13,0	11,8	11,8	66,0	-
	17	13,2	60,0	41,0	65,0	72,0	13,2	72,0	+
21 - 40	18	10,0	38,0	11,3	13,0	14,2	10,0	38,0	=
	19	75,0	32,0	8,2	8,6	13,1	8,2	75,0	-
11 - 20	20	5,6	13,5	37,0	45,0	46,0	5,6	46,0	+
0 - 10	21	10,0	7,8	8,9	18,2	25,0	7,8	25,0	+
	22	19,0	4,5	6,9	9,9	11,2	4,5	19,0	=
	23	26,0	3,9	14,0	1,2	0,5	0,5	26,0	-
	24	1,2	3,3	1,1	0,7	1,3	0,7	3,3	-
	25	0,6	0,3	0,2	0,1	0,03	0,03	0,6	-
	26	0,2	0,3	0,02	0,1	0,07	0,02	0,3	-
	27	0,1	0,2	0,02	0,01	0,05	0,01	0,2	-
	28	0,0	0,04	0,006	0,01	0,02	0,0	0,04	=
	29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	=
	30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	=

Tabelle IV:

Gruppe III: Placebo (2 ml phys. NaCl-Lösung) i.m. über 14 Tage
Spermienzahlen in Mio/ml

Sp.-Zahl in Mio	Vp-Nr.	vor Behandlung					nach Behandlung		Min.	Max.	Er- geb- nis
		Spermiogramme									
		1.	2.	3.	4.	5.					
> 40	31	18,0	50,0	28,0	45,0	160,0	18,0	160,0	+		
21 - 40	32	1,08	35,0	34,0	-	-	1,08	35,0	=		
	33	8,7	32,0	42,0	40,0	25,0	8,7	42,0	+		
	34	35,0	21,0	37,0	15,0	24,0	15,0	37,0	=		
11 - 20	35	15,0	13,5	54,0	-	-	13,5	54,0	+		
0 - 10	36	2,2	4,6	20,0	-	-	2,2	20,0	+		
	37	2,0	1,4	5,0	24,0	13,0	1,4	24,0	+		
	38	19,0	0,99	24,0	18,0	90,0	0,99	90,0	+		
	39	0,025	0,035	0,0	0,0	0,0	0,0	0,035	-		

hochgradige Oligozoospermie, hinterher wurde (in einem anderen Labor) dreimal eine Azoospermie festgestellt.

3. 1. 4. Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der Spermienzahl (Tabelle V)

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges nach unserem Schema (positiv, negativ, indifferent) kann aus den Ergebnissen nicht geschlossen werden, daß bei unseren Versuchen die Kallikrein-Therapie eine Vermehrung der Spermienzahl bewirkt hat. Auch ein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (40 KE bzw. 10 KE Kallikrein) besteht nicht. Die Ergebnisse der Placebogruppe sind sogar besser.

3. 2. Quantitative Spermienmotilität

3. 2. 1. Quantitative Spermienmotilität der Gruppe I (40 KE Kallikrein) (Tabelle VI)

4 Vp hatten ihr Maximum nach und ihr Minimum vor der Therapie (Nr. 1, 3, 6, 7). 3 Vp dagegen hatten ihr Maximum vor und ihr Minimum nach der Therapie (Nr. 5, 10, 14). Während von den übrigen 8 Vp bei 7 Vp sowohl Maximum als auch Minimum nach der Therapie festgestellt wurden, lag bei der Vp 13 Minimum und Maximum vor der Therapie.

Auffällig ist, daß eine Zunahme der quantitativen Spermienmotilität nur bei Spermienzahlen über 21 Millionen/ml auftritt, während ein negatives oder ein indifferentes Therapieergebnis hauptsächlich bei Spermiedichten unter 20 Millionen/ml zu beobachten ist.

3. 2. 2. Quantitative Spermienmotilität der Gruppe II (10 KE Kallikrein) (Tabelle VII)

Bei dieser Gruppe lag nur bei der Vp 20 das Minimum vor und das Maximum nach der Therapie. 6 Vp dagegen hatten ihr Maximum vor und ihr Minimum nach der Therapie aufzuweisen (16, 19, 21, 23, 25, 27). Von den restli-

Tabelle V:

Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der Spermienzahl nach 14tägiger Behandlung mit Kallikrein (40 KE, 10 KE) oder Placebo i.m.

Therapieer- gebnisse	Kallikrein 40 KE	Kallikrein 10 KE	Placebo
positiv	5	3	6
indifferent	4	5	2
negativ	6	7	1
Versuchspers.	15	15	9

Tabelle VI:

Gruppe I: Kallikrein 40 KE täglich i. m. über 14 Tage
quantitative Motilität nach 2 Stunden in %

Sp.-Zahl in Mio	Vp-Nr.	vor Behandlung		nach Behandlung			Min.	Max.	Er- geb- nis
		Spermiogramm							
		1.	2.	3.	4.	5.			
> 40	1	20	40	60	70	45	20	70	+
	2	6	35	55	5	12	5	55	=
	3	20	35	55	40	35	20	55	+
21 - 40	4	20	20	25	30	12	12	30	=
	5	30	15	10	5	12	5	30	-
	6	15	25	35	35	60	15	60	+
	7	8	5	8	45	8	5	45	+
11 - 20	8	15	12	20	20	12	12	20	=
0 - 10	9	25	30	20	30	22	20	30	=
	10	45	50	40	5	5	5	50	-
	11	25	25	20	30	22	20	30	=
	12	25	35	45	25	25	25	45	=
	13	6	25	20	15	12	6	25	=
	14	30	40	22	18	25	18	40	-
	15	20	10	30	15	10	10	30	=

Tabelle VII:

Gruppe II: Kallikrein 10 KE täglich i.m. über 14 Tage
quantitative Motilität nach 2 Stunden in %

Sp.-Zahl in Mio	Vp-Nr.	vor Behandlung		nach Behandlung			Min.	Max.	Er- geb- nis
		1.	2.	Spermiogramm		5.			
				3.	4.				
> 40	16	35	30	10	30	28	10	35	-
	17	35	85	50	50	50	35	85	=
21 - 40	18	20	20	15	25	18	15	25	=
	19	40	60	15	25	6	6	60	-
11 - 20	20	20	55	65	25	30	20	65	+
0 - 10	21	25	45	10	25	20	10	45	-
	22	5	1	5	3	5	1	5	=
	23	50	30	30	15	28	15	50	-
	24	30	12	25	12	18	12	30	=
	25	1	7	1,5	0	0	0	7	-
	26	2	10	0	15	10	0	15	=
	27	2	6	0	0	0	0	6	-
	28	0	0	0	0	20	0	20	=
	29	0	0	0	0	0	0	0	=
	30	0	0	0	0	0	0	0	=

chen 8 Vp wiesen 2 Vp (Nr. 29, 30) sowohl vor als auch nach der Therapie 0 % auf. Von den übrigen 6 Vp lagen 3 Vp (Nr. 17, 22, 24) mit ihrem Minimum und Maximum vor der Therapie, die restlichen 3 Vp (Nr. 18, 26, 28) mit ihrem Maximum als auch mit ihrem Minimum nach der Therapie.

Dies deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen der Spermienzahlen aus dieser Gruppe (siehe Tabelle III). Mit Zunahme der Spermienzahl verbessert sich anscheinend auch deren Motilität (z. B. Vp 20).

3. 2. 3. Quantitative Spermienmotilität der Gruppe III (Placebo) (Tabelle VIII)

Bei 6 der 9 Vp lag das Minimum vor und das Maximum nach der Therapie (Vp 31, 32, 34, 35, 36, 38).

Bei der Vp 33 lagen Minimum und Maximum vor und bei der Vp 37 nach der Therapie. Nur bei der Vp 39 lag das Maximum vor und das Minimum mit 0 % nach der Therapie.

3. 2. 4. Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der quantitativen Spermienmotilität (Tabelle IX)

Wie bei der Spermienzahl, so kann auch bei der Beurteilung der quantitativen Motilität nicht darauf geschlossen werden, daß diese durch die Kallikrein-Therapie gesteigert worden ist. Auch bei der Beurteilung der quantitativen Motilität schneidet die Placebogruppe besser ab.

3. 3. Qualitative Spermienmotilität

Für die statistische Auswertung der qualitativen Spermienmotilität wurden für die verschiedenen Motilitätsgrade folgende Zahlen benutzt:

- 1 = lebhaft beweglich
- 2 = lebhaft bis mässig beweglich
- 3 = mässig beweglich

Tabelle VIII:

Gruppe III: Placebo (2 ml phys. NaCl-Lösung) i. m. über 14 Tage
quantitative Motilität nach 2 Stunden in %

Sp.-Zahl in Mio	Vp.-Nr.	Spermiogramm					Min.	Max.	Ergeb- nis
		vor Behandlung		nach Behandlung					
		1.	2.	3.	4.	5.			
> 40	31	15	10	50	70	60	10	70	+
21-40	32	6	45	90	-	-	6	90	+
	33	10	40	30	40	40	10	40	=
	34	6	8	70	30	60	6	70	+
11-20	35	15	15	40	-	-	15	40	+
0-10	36	20	15	30	-	-	15	30	+
	37	25	15	0	70	80	0	80	=
	38	45	10	80	70	80	10	80	+
	39	80	2	0	0	0	0	80	-

Tabelle IX:

Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich
der quantitativen Spermienmotilität nach 14tägiger Behandlung mit
Kallikrein (40 KE, 10 KE) oder Placebo i.m.

Therapieergebnisse	Kallikrein 40 KE	Kallikrein 10 KE	Placebo
positiv	4	1	6
indifferent	8	8	2
negativ	3	6	1
Versuchspersonen	15	15	9

- 4 = mässig bis schwach beweglich
- 5 = schwach beweglich
- 6 = sehr schwach beweglich
- 7 = unbeweglich
- Ø = Azoospermie

3. 3. 1. Qualitative Spermienmotilität der Gruppe I (40 KE Kallikrein)
(Tabelle X)

Therapieergebnisse:

- 1. Positives Ergebnis: 2 Vp (Nr. 6 und 9).
- 2. Indifferentes Ergebnis: 11 Vp (Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 14, 15).
- 3. Negatives Ergebnis: 2 Vp (Nr. 10 und 11).

Nur bei der Vp 6 war eine deutliche Steigerung der qualitativen Motilität zu beobachten (von mässig beweglich zu lebhaft beweglich).

Bei der Vp 9 war nur eine sehr geringe Verbesserung der qualitativen Motilität aufgetreten (von mässig bis schwach zu mässig).

Bei den Spermigrammen der übrigen 13 Vp blieb die qualitative Motilität entweder unbeeinflusst oder wurde sogar schlechter.

3. 3. 2. Qualitative Spermienmotilität der Gruppe II (10 KE Kallikrein)
(Tabelle XI)

Therapieergebnisse:

- 1. Positives Ergebnis: 2 Vp (Nr. 22 und 28).
- 2. Indifferentes Ergebnis: 9 Vp (Nr. 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26).
- 3. Negatives Ergebnis: 2 Vp (Nr. 25 und 27).

Bei den beiden Vp 29 und 30 bestand vor und nach der Therapie eine Azoospermie, so daß sie für diese Auswertung wegfallen.

Bei der Betrachtung der beiden Vp 22 und 28 sieht man, daß die qualitative Motilitätssteigerung bei der Vp 22 nur gering war (von sehr schwach nach mässig bis schwach). Bei der Vp 28 waren in einem Spermigramm vor

Tabelle X:

Gruppe I: Kallikrein 40 KE täglich i.m. über 14 Tage
qualitative Motilität nach 2 Stunden

Sp.-Zahl in Mio	Vp-Nr.	vor Behandlung		nach Behandlung			Min.	Max.	Er- geb- nis
		Spermiogramm							
		1.	2.	3.	4.	5.			
> 40	1	3	3	3	2	3	3	2	=
	2	4	3	3	3	5	5	3	=
	3	3	2	3	3	3	3	2	=
21 - 40	4	3	3	3	3	3	3	3	=
	5	4	4	4	3	4	4	3	=
	6	3	3	1	1	1	3	1	+
	7	4	6	5	5	4	6	4	=
11 - 20	8	4	4	4	3	3	4	3	=
0 - 10	9	4	4	3	3	3	4	3	+
	10	2	3	3	6	4	6	2	-
	11	3	4	4	5	4	5	3	-
	12	4	3	3	4	4	4	3	=
	13	3	4	4	3	3	4	3	=
	14	3	3	3	4	4	4	3	=
	15	5	4	5	5	5	5	4	=

Erklärung: 1 = lebhaft beweglich

2 = lebhaft bis mässig beweglich

3 = mässig beweglich

4 = mässig bis schwach beweglich

5 = schwach beweglich

6 = sehr schwach beweglich

7 = unbeweglich

Ø = Azoospermie

Tabelle XI:

Gruppe II: Kallikrein 10 KE täglich i.m. über 14 Tage
qualitative Motilität nach 2 Stunden

Sp.-Zahl in Mio	Vp-Nr.	vor Behandlung nach Behandlung Spermiogramm					Min.	Max.	Er- geb- nis
		1.	2.	3.	4.	5.			
> 40	16	2	2	3	2	2	3	2	=
	17	3	3	3	2	2	3	2	=
21 - 40	18	3	3	4	3	3	4	3	=
	19	3	1	3	3	3	3	1	=
11 - 20	20	4	1	2	3	3	4	1	=
0 - 10	21	3	3	5	3	3	5	3	=
	22	5	6	4	4	5	6	4	+
	23	3	3	3	5	5	5	3	=
	24	4	3	3	5	4	5	3	=
	25	5	5	6	7	7	7	5	-
	26	6	6	7	5	5	7	5	=
	27	6	6	7	7	7	7	6	-
	28	Ø	7	7	7	3	Ø	3	+
	29	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	=
	30	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	=

Erklärung: 1 = lebhaft beweglich
2 = lebhaft bis mässig beweglich
3 = mässig beweglich
4 = mässig bis schwach beweglich
5 = schwach beweglich
6 = sehr schwach beweglich
7 = unbeweglich
Ø = Azoospermie

und in 2 Spermioogrammen nach der Therapie (bei einer Spermiedichte unter 0,04 Millionen/ml) stets nur unbewegliche Spermien nachgewiesen worden. Beim dritten Kontrollspermioogramm (4 Wochen nach Therapieende) waren jedoch bei einer Spermiedichte von 0,02 Millionen/ml 20 % mässig beweglich. Bei solch schlechten Gesamtwerten spielt jedoch auch dieser "Therapieerfolg" wohl keine Rolle.

Bei den übrigen 13 Vp blieb die qualitative Motilität (wie auch unter 40 KE Kallikrein) entweder unbeeinflusst oder sie wurde sogar schlechter.

Insgesamt gesehen war demnach unter 40 bzw. 10 KE Kallikrein täglich über 14 Tage keine Steigerung der qualitativen Motilität nachweisbar.

3. 3. 3. Qualitative Spermienmotilität der Gruppe III (Placebo)

Wie bereits erwähnt, wurden die Spermioogramme der Placebogruppe nach der Behandlung in einem anderen Labor ausgewertet. Die qualitative Motilität dieser Spermioogramme war jedoch mit unserem Bewertungsschema (1-7) nicht auswertbar.

3. 3. 4. Vergleich der Therapieergebnisse der verschiedenen Gruppen bezüglich der qualitativen Spermienmotilität

Tabelle XII: Qualitative Spermienmotilität nach 14tägiger Behandlung mit 40 KE bzw. 10 KE Kallikrein täglich i. m.

Therapieergebnisse	Kallikrein 40 KE	Kallikrein 10 KE
positiv	2	2
indifferent	11	11
negativ	2	2
Versuchspersonen	15	15

Die Tabelle XII zeigt eindeutig, daß genauso wie die Spermienzahl und die quantitative Spermienmotilität auch die qualitative Spermienmotili-

tät durch die Kallikreintherapie nicht positiv beeinflußt worden ist. Auch Gruppenunterschiede zwischen 40 KE bzw. 10 KE Kallikrein täglich waren nicht zu beobachten.

3. 4. Spermienmorphologie (Tabellen XIII und XIV)
3. 5. Initiale Fruktosewerte

Die Durchschnittswerte der Spermienmorphologie (normale Formen) und der Fruktose (Initialwerte) aus den Spermioogrammen der 30 Vp, die mit Kallikrein behandelt wurden, sind in der Tabelle XIII und der 9 Vp, die mit Placebo behandelt wurden, in der Tabelle XIV aufgeführt.

Bei der Placebogruppe wurde nach der Behandlung keine Fruktosbestimmung durchgeführt.

Eine Beeinflussung der Spermienmorphologie und der initialen Fruktosewerte durch die Kallikrein- bzw. Placebo-Therapie konnten wir nicht feststellen. Eine statistische Auswertung erübrigte sich demnach.

3. 6. Eingetretene Schwangerschaften

Ein Jahr nach Beendigung der Kallikrein- und der Placebo-Therapie wurden die 39 Vp mit einem Fragebogen angeschrieben, ob in der Zwischenzeit eine Schwangerschaft eingetreten sei. Diese Fragebogenaktion hatte folgendes Ergebnis (Tabelle XV):

Bei 6 von 39 Vp ist bei der Ehefrau eine Schwangerschaft eingetreten, davon nur bei einer Vp während des Versuchs und bei den anderen Vp ca. 5 bis 9 Monate nach dem Versuch.

In der Tabelle XVI sind die wichtigsten Versuchsdaten dieser Vp, bei deren Ehefrauen eine Schwangerschaft eintrat, nochmals aufgeführt. Die Vp 5, 13 und 14 wurden mit 40 KE Kallikrein, die Vp 16 und 17 mit 10 KE Kallikrein und die Vp 35 mit Placebo behandelt.

Bei der genauen Überprüfung dieser 6 Vp, die inzwischen Vater geworden

Tabelle XIII:

Durchschnittswerte der Spermienmorphologie (normale Formen) und der Fruktose (Initialwerte) aus den Spermiogrammen aller 30 Vp, die mit 40 KE bzw. 10 KE Kallikrein behandelt wurden.

Die Durchschnittswerte wurden vor der Behandlung aus 2 Spermiogramm-werten und nach der Behandlung aus 3 Spermiogramm-werten pro Patient errechnet. (normale Formen in %; Initialwerte in $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Vp-Nr.	Morphologie normale Formen		Fruktose Initialwerte	
	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
1	53,3	54,0	2400	2486,6
2	70,0	70,3	2780	2920
3	78,1	77,3	2260	2543,3
4	51,2	37,5	1010	1126,6
5	40,0	39,2	3330	3523,3
6	56,1	59,7	589	1995
7	76,5	64,8	2375	2660
8	39,0	52,2	4610	3753,3
9	56,0	51,6	4460	5450
10	62,8	76,9	3015	3706,6
11	39,5	47,8	3635	4526
12	67,1	77,7	4585	4170
13	38,8	60,8	4075	3793,3
14	72,6	61,5	2620	2813,3
15	48,7	43,9	2340	2993,3
16	79,7	73,6	2390	2235
17	63,5	65,4	3010	2560
18	55,5	56,6	2830	3095
19	58,4	50,1	2050	1600
20	80,3	70,1	2860	3046,6
21	51,6	56,6	3400	2660
22	48,0	31,8	3035	4136,6
23	28,7	23,7	2430	3700
24	29,2	28,4	5275	4943,3
25	65,5	0,0	2300	2553,3
26	21,0	5,0	3720	4993,8
27	0	0	2100	2896,6
28	0	0	2975	3290
29	0,0	0,0	0	0,0
30	0	0	1270	1183,3

Tabelle XIV:

Durchschnittswerte der Spermienmorphologie aus den Spermio-
gramm-
befunden (2 vor und 3 nach der Behandlung) der 9 Vp der Placebo-
Gruppe.

Vp-Nr.	Morphologie	
	normale Formen (%)	
	vor Therapie	nach Therapie
31	40,9	65,0
32	74,8	75,0
33	38,4	64,0
34	56,5	72,0
35	70,1	70,0
36	38,5	30,0
37	30,1	52,5
38	83,3	76,6
39	0	0

Tabelle XV:

Auswertung der Fragebogen.

Gruppe	Vp-Zahl	Schwangerschaft eingetreten			
		nein	ja	während	nach Versuch
I (40 KE Kallikrein tägl.)	15	12	3	0	3
II (10 KE Kallikrein tägl.)	15	13	2	1	1
III (Placebo)	9	8	1	0	1
Insgesamt:	39	33	6	1	5

Tabelle XVI:

Spermienzahl/ml sowie quantitative und qualitative Motilität der 6 Patienten, bei deren Ehefrau eine Konzeption eintrat.

Vp-Nr.	vor Behandlung mit Kallikrein		nach Behandlung mit Kallikrein			Anteron/Proviron- Kur
	Spermiogramm					
	1.	2.	3.	4.	5.	
a) Spermienzahl/ml in Mio						
5	35,0	29,0	15,8	4,0	4,2	-
13	11,3	8,1	15,2	24,0	15,0	-
14	5,6	3,2	6,8	14,2	4,8	30,0
16	26,0	66,0	18,3	13,0	11,8	59,0
17	13,2	60,0	41,0	65,0	72,0	keine A/P-Kur
+ 35	13,0	13,5	54,0	-	-	keine A/P-Kur
b) quantitative Spermienmotilität nach 2 Std. in %						
5	30	15	10	5	12	-
13	6	25	20	15	12	-
14	30	40	22	18	25	20
16	35	30	10	30	28	45
17	35	45	85	50	50	keine A/P-Kur
+ 35	15	15	40	-	-	keine A/P-Kur
c) qualitative Spermienmotilität nach 2 Std. ""						
5	4	3	3	3	3	-
13	3	4	4	3	3	-
14	3	3	3	4	4	3
16	2	2	3	2	2	2
17	3	3	3	2	2	keine A/P-Kur
+ 35	3	3	-	-	-	keine A/P-Kur

"" Erklärung: 1 = lebhaft beweglich
 2 = lebhaft bis mässig beweglich
 3 = mässig beweglich
 4 = mässig bis schwach beweglich
 5 = schwach beweglich
 6 = sehr schwach beweglich
 7 = unbeweglich
 Ø = Azoospermie

+ Vp-Nr. 35 wurde mit Placebo behandelt.

sind, stellte sich jedoch folgendes heraus:

Im Anschluß an die erfolglos abgeschlossene Kallikrein-Behandlung verordneten wir bei den 4 Kallikrein-Patienten (Nr. 5, 13, 14, 16) ca. 3 bis 6 Monate danach eine Behandlung mit Mesterolone 3 x 25 mg täglich über eine Dauer von 80 Tagen, die bei den Vp 13 und 14 zu Beginn noch mit Gonadotropin-Injektionen kombiniert war. Erst nach dieser Behandlung trat bei den Ehefrauen die Schwangerschaft ein, die auch mit einer Geburt erfolgreich abgeschlossen wurde. Die Vp 14 und 16 konnten wir gegen Ende dieser Gonadotropin-Mesterolone-Behandlung nachuntersuchen (ca. 4 bis 6 Monate nach Abschluß der Kallikrein-Therapie) und dabei eine deutliche Normalisierungstendenz der Spermaqualität feststellen (siehe Tabelle XVI, 6. Untersuchung). Ob es sich bei dieser Verbesserung der Spermaqualität nach Monaten um einen Gonadotropin-Mesterolone-Effekt handelt oder aber um eine Spätwirkung der Kallikrein-Therapie, kann von uns nicht entschieden werden. Auch an einen Kombinationseffekt der beiden Therapien muß gedacht werden.

Bei dem Placebo-Patienten (Nr. 35) kam es ca. 3 Monate nach Abschluß der Placebo-Behandlung zu einer Schwangerschaft bei der Ehefrau (Geburt am 18. Januar 1975), ohne eine weitere Therapie unsererseits. Allerdings hatte diese Vp bei der letzten Spermauntersuchung bereits annähernd normale Werte (siehe Tabelle XVI).

4. Diskussion

Im Gegensatz zu anderen Untersuchern, die eine positive Wirkung einer Kallikrein-Therapie auf Spermienzahl, -motilität und -morphologie beobachteten (3, 4, 5, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 24, 25), können wir diese Angaben aufgrund der bei unserer Versuchsanordnung gewonnenen Ergebnisse nicht oder nur sehr bedingt bestätigen. Lediglich bei der Gruppe I (40 KE Kallikrein) bestand der Eindruck, als ob niedrige Spermienzahlen (unter 10 Millionen/ml) vorübergehend (?) gering gebessert werden, während hohe Spermienzahlen (über 21 Millionen/ml) unverändert bleiben, bzw. sogar abfallen. Eine Vermehrung der Spermienzahl war aber ebenfalls unter Placebo-Therapie zu beobachten und zwar häufiger und stärker als unter der Kallikrein-Therapie (siehe Tabelle IV). Auch bei der Beurteilung der quantitativen Motilität schnitt die Placebogruppe besser ab (siehe Tabelle VII). Die quantitative und qualitative Motilität der Sper-

mien wurde durch die Kallikrein-Therapie (bei unserer Versuchsanordnung) nicht gebessert (siehe Tabellen VI, VII, X, XI).

Auch Gruppenunterschiede (zwischen 40 KE bzw. 10 KE Kallikrein täglich über 14 Tage) waren nicht nachweisbar.

Die bisher publizierten Kallikrein-Versuche bei männlicher Subfertilität bzw. Infertilität sind nicht im Blindversuch durchgeführt worden, wie dies bei unseren Experimenten der Fall war. Deswegen kommt unseren negativen Ergebnissen im Gegensatz zu den positiven Resultaten der anderen Untersucher eine besondere Bedeutung zu. Gerade wegen der negativen Ergebnisse muß aber auch besondere Kritik an unseren Versuchen geübt werden, um auf mögliche Fehler in unserer Versuchsanordnung und -ausführung hinzuweisen:

1. Wir haben lediglich über 14 Tage mit Kallikrein behandelt und weitere 4 Wochen nachbeobachtet. Andere Untersucher (z. B. 22) mit positiven Ergebnissen haben länger behandelt (bis zu 7 Wochen) und auch länger nachbeobachtet.

Bei der andrologischen Behandlung sollte sich die medikamentöse Therapie über einen bis mehrere Spermiogenesezyklen von ca. 80 Tagen erstrecken (23). Eine mögliche Fehlerquelle wäre demnach, daß wir zu kurz behandelt hätten. Dem widersprechen jedoch die Ergebnisse von Stüttgen (24), der ebenfalls nur 14 Tage mit 40 KE Depot-Padutin täglich behandelt hatte.

2. Wegen Erkrankung unserer MTA Frau Schultze mußten die Spermiogramme der Placebopatienten (nach der Therapie) in einem anderen andrologischen Labor erstellt werden. Obwohl es sich dabei ebenfalls um eine erfahrene MTA handelte, ist dies doch eine mögliche Fehlerquelle, die vor allem bei einem Blindversuch schwer wiegt. Dies besonders deshalb, da wir nach der Placebo-Therapie bessere Werte von Spermiedichte und -motilität feststellen konnten als nach der Kallikrein-Therapie. Da jedoch alle Spermiogramme der 30 Vp vor und nach der Kallikrein-Therapie von der sehr erfahrenen MTA Frau Schultze ausgewertet wurden, sind die beiden Kallikreingruppen voll auswertbar. Folgedessen können wir feststellen, daß unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen durch die Kallikrein-Therapie keine positive Beeinflussung von Spermienzahl, quantitativer und qualitativer Motilität sowie von Spermienmorphologie

und initialem Fruktosewert zu beobachten war.

An dieser Stelle möchten wir erwähnen, daß von Herrn Dr. Huber (Firma Bayer AG, Leverkusen) angeregt worden ist, nur diese Vp auszuwerten, deren Spermienzahlen in den beiden Vorspermiogrammen nicht um das Doppelte variieren. Wir haben auch diese Auswertung durchgeführt, jedoch keine besseren Ergebnisse für die Kallikrein-Therapie erzielen können.

Wir vertreten den Standpunkt, daß sämtliche Werte der Vorspermiogramme als physiologische Schwankungsbreite aufgefaßt werden müssen und haben deshalb die zweite Auswertung weggelassen.

3. Verbesserung der Spermaqualität ist nur ein Teilziel der andrologischen Therapie. Endziel bleibt die eingetretene Schwangerschaft, die mit einer Geburt endet.

Während der Kallikrein-Therapie wurde nur die Ehefrau der Vp 17 schwanger. Die Parameter des Spermiogramms der Vp 17 lagen aber auch bereits vor der Kallikrein-Therapie weitgehend im Normbereich (siehe Tabelle XVI). Eine einzige Schwangerschaft bei 30 Vp und dann noch bei Normospermie kann aber nicht direkt mit der Kallikrein-Therapie in Verbindung gebracht werden.

Wie bereits oben berichtet, wurde bei den 4 übrigen Vp (Nr. 5, 13, 14, 16) ca. 3 bis 6 Monate nach der erfolglosen Kallikrein-Therapie eine Mesterolone-Behandlung (3 x 25 mg täglich über eine Dauer von 80 Tagen) durchgeführt, die bei den Vp 13 und 14 zu Beginn noch mit Gonadotropin-Injektionen kombiniert war. Nach Abschluß dieser Therapie konnten wir die beiden Vp 14 und 16 nachuntersuchen und dabei eine deutliche Zunahme der Spermienzahl und der Motilität beobachten. Ob es sich hierbei um einen direkten Effekt der Gonadotropin-Mesterolone-Behandlung auf die Spermiogenese, um eine Spätwirkung der Kallikrein-Therapie oder aber möglicherweise um einen Kombinationseffekt der beiden Therapien handelt, kann nur diskutiert, aber nicht entschieden werden.

Weitere Überprüfung dieser Beobachtung ist erforderlich.

Die Gonadotropin-Mesterolone-Behandlung (allein oder kombiniert) hat sich nicht nur bei uns, sondern auch bei anderen Autoren bei der Behandlung der männlichen Subfertilität bewährt (23). Eine Spätwirkung des Kallikreins über Monate auf die Spermiogenese wird aber erst neuer-

- . -

dings diskutiert (28), bewiesen ist sie jedoch noch nicht. Früher ist man immer von der Annahme ausgegangen, daß Kallikrein lediglich eine kurzfristige Wirkung auf den Organismus, insbesondere auf den Blutdruck (1) hat. Demnach neigen wir dazu, daß die 4 Schwangerschaften eher auf die Gonadotropin-Mesterolon-Behandlung und weniger bzw. überhaupt nicht auf die 3 bis 6 Monate vorher durchgeführte Kallikrein-Behandlung zurückzuführen ist.

Die in der neueren Kallikrein-Literatur behauptete positive Beeinflussung der Spermiogenese ist bis jetzt nicht in Blindversuchen überprüft worden. Ausgehend von unserem oben beschriebenen Blindversuch haben wir deshalb neue Experimente eingeleitet, um in kontrollierten Doppelblindversuchen über mehrere Spermiogenesezyklen hinweg auch eine evtl. Spätwirkung des Kallikreins auf die Spermiogenese zu erfassen. In Anbetracht der Wichtigkeit der Reproduktionsprobleme in vielen Ehen und der therapeutischen Ohnmacht des Andrologen in vielen Fällen, sollte nichts unversucht bleiben, um eine pharmakologisch interessante Substanz wie das Kallikrein (1) in seiner Beziehung zur Spermiogenese (2) mit wissenschaftlichen Methoden exakt abzuklären. Dies sollte aber unbedingt im Blindversuch erfolgen.

5. Zusammenfassung

Im einfachen Blindversuch wurde die neuerdings beschriebene positive Wirkung von Kallikrein auf die Spermiogenese, insbesondere auf Spermindichte, Spermienmotilität und Spermienmorphologie überprüft.

39 subfertile Männer mit Oligozoospermie bzw. Asthenozoospermie wurden in 3 Gruppen aufgeteilt und folgendermaßen behandelt:

1. Gruppe I (n = 15): 40 KE Kallikrein täglich i. m. über 14 Tage.
2. Gruppe II (n = 15): 10 KE Kallikrein täglich i. m. über 14 Tage.
3. Gruppe III (n = 9): 2 ml physiologische NaCl-Lösung täglich i. m. über 14 Tage (= Placebogruppe).

Durch 2 Spermiogramme vor der Behandlung wurde die Ausgangslage und durch 3 Spermiogramme nach Abschluß der Behandlung der Therapieerfolg bestimmt (1 Spermiogramm am Tage nach Abschluß der Behandlung, 2 weitere Spermio-

gramme im Abstand von je 14 Tagen).

Durch die Kallikrein-Therapie war kein sicherer positiver Effekt auf Spermindichte, quantitative und qualitative Spermienmotilität, Spermienmorphologie und initiale Fruktosewerte zu beobachten. Auch Gruppenunterschiede (40 KE bzw. 10 KE Kallikrein) waren nicht feststellbar. Überraschenderweise konnten in der Placebogruppe bezüglich Spermindichte und Motilität bessere Ergebnisse beobachtet werden als unter Kallikrein-Therapie.

Von 6 eingetretenen Schwangerschaften erfolgte nur eine in der Placebogruppe. Während der Kallikrein-Therapie trat ebenfalls nur eine Schwangerschaft ein. Die übrigen 4 Schwangerschaften erfolgten erst, nachdem 3 bis 6 Monate nach Abschluß der Kallikrein-Behandlung eine (Gonadotropin)-Mesterolon-Behandlung durchgeführt worden war. Es wird diskutiert, ob diese 4 Schwangerschaften auf die (Gonadotropin)-Mesterolon-Behandlung, auf eine neuerdings behauptete Spätwirkung der Kallikrein-Therapie oder möglicherweise sogar auf einen Kombinationseffekt der beiden Therapieformen zurückzuführen sind.

Die eigenen Versuche werden kritisch diskutiert und die Möglichkeit erwogen, daß die Behandlungszeit mit Kallikrein zu kurz war. Weitere kritische Versuche im Doppel-Blindversuch wurden von uns begonnen, um diese Fragen abzuklären.

Literaturverzeichnis

1. Frey, E. K., H. Kraut, E. Werle:
Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren.
2. Auflage, Enke, Stuttgart (1968).
2. Fritz, H.:
The Kallikrein-Kinin-System in Reproduction - Biochemical Aspects.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 9-16, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
3. Fromantin, M., G. Perin, D. Gautier, A. Thabaut:
Treatment of Oligoasthenospermias with Kallikrein.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 151-154, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
4. Hofmann, N., O. P. Hornstein:
The Influence of Kallikrein on the Semen of Subfertile Men, with Particular Regard to Sperm Morphology.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 147-150, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
5. Ishigami, J., S. Kamidono:
Clinical Experiences with Kallikrein in Male Infertility.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 155-165, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
6. Leidl, W., R. Prinzen, W. Schefels:
Clinical Research on the Effect of Kallikrein on Sexual Functions in Bulls.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 167-170, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).

7. Leidl, W., R. Prinzen, W.-B. Schill, H. Fritz:
The Effect of Kallikrein on Motility and Metabolism of Spermatozoa in vitro.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 33-40, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
8. Schill, W.-B.:
Influence of Kallikrein on Sperm Count and Sperm Motility in Patients with Infertility Problems: Preliminary Results during Parenteral and Oral Application with Special Reference to Asthenozoospermia and Oligozoospermia.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 129-146, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
9. Schill, W.-B.:
Influence of the Kallikrein-Kinin-System on Human Sperm Motility in vitro.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren, P. Huber:
Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 47-57, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
10. Schill, W.-B.:
Increased fructolysis of Kallikrein-stimulated human spermatozoa.
Andrologia 7, 105-107 (1975).
11. Schill, W.-B.:
Coffeine- and Kallikrein-induced stimulation of human sperm motility: a comparative study.
Andrologia 7, 229-236 (1975)
12. Schill, W.-B.:
Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Kallikrein und Coffein auf die Spermatozoenmotilität in vitro.
Fortschritte der Andrologie (C. Schirren ed.)
Kongreßbericht der 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität 176-180, Grosse Berlin (1976)

13. Schill, W.-B.:
Erste Ergebnisse der Behandlung von männlichen Fertilitätsstörungen mit Kallikrein: Asthenozoospermie.
Hautarzt 26, 430-432 (1975).
14. Schill, W.-B.:
Erste Ergebnisse einer parenteralen Behandlung von männlichen Fertilitätsstörungen mit Kallikrein: Oligozoospermie.
Hautarzt 26, 541-542 (1975).
15. Schill, W.-B.:
Improvement of sperm motility in patients with asthenozoospermia by Kallikrein treatment.
Int.J.Fertil. 20, 61 (1975).
16. Schill, W.-B.:
Behandlung der männlichen Subfertilität mit Kallikrein.
Fortschritte der Andrologie (C. Schirren ed.)
Kongreßbericht der 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität 76-80, Grosse Berlin (1976)
17. Schill, W.-B., G. L. Haberland:
Kinin-induced enhancement of sperm motility.
Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem. 355, 229-231 (1974).
18. Schill, W.-B., G. L. Haberland:
Wirkungen von verschiedenen Komponenten des Kallikrein-Kinin-Systems auf die Spermatozoen-Motilität in vitro.
Klin.Wschr. 53, 73-79 (1975).
19. Schill, W.-B., O. Braun-Falco, G. L. Haberland:
The possible role of kinins in sperm motility.
Int.J.Fertil. 19, 163-167 (1974).
20. Schill, W.-B., O. Wallner, S. Palm, H. Fritz:
Stimulation of sperm motility and sperm migration in cervical mucus by kinins.
In: E. S. E. Hafez (ed.): The human semen and fertility regulation in the male. C. V. Mosby comp., St. Louis, Miss., in press (1976).

21. Schirren, C.:
Experimental Studies on the Influence of Kallikrein on the Human Sperm Motility in vitro.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren and P. Huber: Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 59-61, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
22. Schirren, C., W.-B. Schill, N. Hofmann:
The Influence of Kallikrein on Semen Parameters of Subfertile Patients.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen, C. Schirren and P. Huber: Kininogenases-Kallikrein, Vol. 2, p. 111-127, Schattauer, Stuttgart-New York (1975).
23. Schirren, C.:
Praktische Andrologie.
Hartmann, Berlin 1971.
24. Stüttgen, G.:
Clinical substantiation of the effects of Kallikrein.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen (eds.): Kininogenases-Kallikrein, Vol. 1, p. 189-193, Schattauer, Stuttgart-New York (1973).
25. Stüttgen, G.:
Kallikrein Effects: A Short Comment.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen (eds.): Kininogenases-Kallikrein, Vol. 1, p. 171-172, Schattauer, Stuttgart-New York (1973).
26. Wallner, O., W.-B. Schill, A. Grösser, H. Fritz:
Participation of the Kallikrein-kinin-system on cervical mucus sperm penetration - in vitro studies.
In: Haberland, G. L., J. W. Rohen (eds.): Kininogenases-Kallikrein, Vol. 1, p. 63-70, Schattauer, Stuttgart-New York (1973).
27. Werle, E.:
Historical Remarks on the Role of the Kallikrein-Kinin-System in Reproduction. In: Haberland, G. L., J. W. Rohen (eds.): Kininogenases-Kallikrein, Vol. 1, p. 5-7, Schattauer, Stuttgart-New York (1973).

28. Haberland, G. L.:

Persönliche Mitteilung an Prof. Dr. Nürnberger vom 10. Januar 1975

29. Schill, W.-B.:

Die Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen mit Kallikrein.

Dtsch.med.Wschr. 102, 1773-1778 (1976)

Den folgenden Damen und Herren bin ich zu großem Dank verpflichtet:

Herrn Prof. Dr. F. Nürnberger für die Überlassung des Themas, die Auswahl der Versuchspersonen, die Überwachung der Versuche und die Korrektur der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. G. Stüttgen für die Beratung bei der Versuchsplanung, insbesondere Dosierung und Dauer der Kallikrein-Therapie.

Frau Maria Schultze, medizinisch-technische Assistentin im Andrologischen Labor der Hautklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, für die Erstellung der Spermio-gramme.

Frau Dipl.-Ing. Katharina Schmidt, Institut für Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin, für die statistische Beratung.

Herrn Dr. P. Huber, Firma Bayer AG, Leverkusen, für die Zurverfügungstellung des Kallikreins und die Übernahme der entstandenen Unkosten.

Lebenslauf

Am 2. Januar 1936 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Mohamed Fouad und seiner Ehefrau Sajda, geb. Bajomi, in Talmismar in Ägypten geboren.

Von 1942 bis 1950 besuchte ich die Volks- und Mittelschule sowie von 1950 bis 1955 die Oberschule in Zagazig/Ägypten. Dort bestand ich im Sommer 1955 mein Abitur. 1956 kam ich nach Wien, dort belegte ich zwei Semester Medizin an der Wiener Universität und erlernte gleichzeitig die deutsche Sprache. Von 1957 bis 1959 studierte ich anschließend weiter an der Universität in Mainz. Im Sommer 1959 legte ich dort das Vorphysikum ab. Von 1959 bis 1966 setzte ich mein Studium in Erlangen fort und bestand am 28. 2. 1966 die ärztliche Prüfung an der Friedrich-Alexander Universität.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in West-Berlin.

Am 15. 3. 1968 wurde mir die Approbation als Arzt vom Bayerischen Staatsministerium des Innern zugestellt.

Als Assistenzarzt arbeitete ich in verschiedenen Krankenhäusern von West-Berlin. Zuletzt war ich auf der urologischen Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig. Am 19. Dezember 1973 erhielt ich die Facharztanerkennung für Urologie von der Berliner Ärztekammer.

Seit dem 2. Januar 1975 arbeite ich in Altenau im Oberharz als praktischer Arzt und bin seit Oktober 1975 Bürger der Bundesrepublik Deutschland.

